

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(2000円)

特

許

願

(ハ)

昭和57年12月24日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称

ピリジン誘導体の製造法

2. 発明者

大阪府大阪市東住吉区鶴里町1の102

前田 量三

(ほか1名)

3. 特許出願人 郵便番号 541

大阪府大阪市東区通修町3丁目1番地

(1972) 塩野義製薬株式会社

代表者 西 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区黄洲上2丁目4番地

塩野義製薬株式会社特許部(電話06-458-3861)

弁理士(4703) 岩 崎 光 剛

5. 添付書類の目録

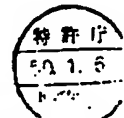
(1) 明 細 書 / 通

(2) 要 任 状 / 通

(3) 図 面 副 本 / 通

50 001570

式表



明 細 書

1. 発明の名称

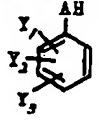
ピリジン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

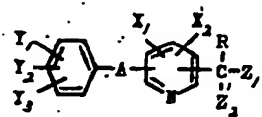
一般式(I)で示される化合物またはそのR
オキシドに一般式(II)で示される化合物を反応
させ、さらに必要に応じて加水分解および/または
脱炭酸反応に付して一般式(III)で示される化
合物またはそのR-オキシドを得ることを特徴と
するピリジン誘導体の製造法。



(I)



(II)



(III)

(式中、Aは酸素または硫黄を表わし、Rは水素

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 51-80862

② 公開日 昭51.(1976) 7.15

③ 特願昭 50-1470

④ 出願日 昭49.(1974) 2.24

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 5847 44

7306 44 5847 44

5847 44

5847 44

⑤ 日本分類

16 E431

30 7/23.31

30 H22

30 H24

30 H111.4

⑥ Int.Cl.

C07D213/62

A61K 31/44

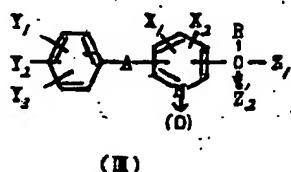
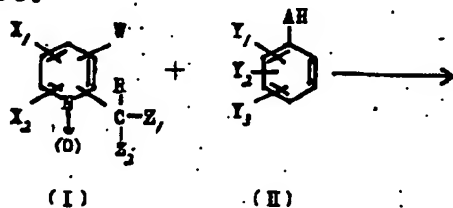
またはアルキル基を表わし、Wはハロゲンまたは
2位もしくは4位のニトロ基を表わし、Xおよび
X2はそれぞれ水素、アルキル基または側基が結合
して形成する脂環もしくは芳香環を表わし、Y,
Y2およびY3はそれぞれ水素、アルキル基、アルコ
キシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ
基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、
水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基または
ハロゲンを表わし、これらの任意の置換基が結
合して脂環または芳香環を形成してもよく、Zお
よびZ2はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カ
ルボキシ基またはカルボン酸エステル基を表わし、
Z3は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキ
シ基またはカルボン酸エステル基を表わす。)

3. 発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製造法に関し、その
目的は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および
鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中間体と
して有用なピリジン誘導体を得る点にある。

本発明方法の要旨はニトロもしくはハロゲンピ

リジン誘導体またはそのγ-オキシドにフェノール類またはチオフェノール類を反応させて、さらに必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付してフェノキシリジン誘導体またはチオフェニルリジン誘導体あるいはそれらのγ-オキシドを得る点にあり、下記的一般式によつて示される。



(式中、Aは酸素または硫黄を、Rは水素またはアルキル基を、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位のニトロ基を、Xおよび

がニトロ基で置換されているリジン誘導体またはそのγ-オキシドに、フェノール類またはチオフェノール類(II)を反応させて、得られた化合物を必要に応じて加水分解および/または脱炭酸反応に付し、一般式(II)で表わされるリジン誘導体を得る方法を提供するものである。

本発明方法の原料化合物の一つであるリジン誘導体またはそのγ-オキシド(I)は上記したようなマロン酸基をリジン環の任意の位置に有し、さらにハロゲンまたはニトロ基で置換されているが、その上に同一または相異なる1~2個のアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)で置換されていてもよいし、リジン環がベンゼン環のような芳香環またはシクロペンタン環もしくはシクロヘキサン環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェノール類またはチオフェノール類(II)はアルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチル基など)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基など)、カル

特開 昭51-8882(2)

X₁はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する脂環もしくは芳香環を、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを、これらの任意の2置換基が結合して脂環または芳香環を形成してもよく、Z₁およびZ₂はそれぞれシアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を、Z₃は水素、シアノ基、カルバモイル基、カルボキシ基またはカルボン酸エステル基を置換する。)。

すなわち、本発明は一般式(I)で示されるように、その一方もしくは両方のカルボキシ基がシアノ基もしくはカルバモイル基で置換えられまたはエステル化されていてもよいマロン酸基またはそのマロン酸のα位がアルキル基で置換されていてもよいマロン酸基を有し、かつその任意の位置がハロゲン(例えば、臭素、塩素、フッ素など)で置換されているかまたはその2位もしくは4位

バモイル基、カルボキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ基など)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ基など)およびハロゲン(例えば、塩素、臭素、フッ素、イッ素など)から選ばれた同一または相異なる1~3個の置換基を有していてもよい。またベンゼン等の芳香環または、シクロヘキサン、シクロペンタンなどの脂環を結合環として有していてもよい。

本発明方法は塩基性物質(例えば、水酸化アルカリ、~~水酸化ナトリウム~~、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど)の存在下あるいは不存在下にリジン誘導体またはそのγ-オキシド(I)にフェニル化合物(II)を結合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒(例えば、リジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ニトロベンゼン、メタノール、エタノール

ールなど)中、室温ないし溶解の沸点程度の温度において実施される。なお、フェノール類を反応に供する場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属触媒を用い反応を促進することを考慮してもよい。また液状の原料化合物を用いる場合には反応触媒とかなきせることも可能である。

上記反応工程により得られたフェノキシピリジン誘導体、フェニルチオピリジン誘導体あるいはそのエーオキシドはさらに必要に応じて加水分解反応および/または脱炭酸反応に付される。

ここで行われる加水分解反応はニトリル化合物、アミド化合物またはエステル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲すればよく、水またはその他の含水溶液中で、酸(例えば、硫酸、硝酸、臭化水素酸、酢酸など)またはアルカリ(例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど)を用いて室温または加熱下に行われる。

脱炭酸反応はマロン酸基の一方のカルボキシ基の脱離を所望する場合に実施される。場合によつ

例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど)、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することができる。

本発明の目的化合物であるピリジン誘導体およびそのエーオキシド(I)ならびにその塩類は優れた抗炎症作用、抗リウマチ作用および鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、粉剤などとしての経口投与または注射剤、坐薬、塗布薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用しうる。

以下実施例において本発明方法の実施態様を示す。

実施例1

ジエチル〔2-メチル-2-(6-ニトロ-3-ピリジル)マロネート〕2.2g、4-イソブチルフェノール/2gおよび炭酸カリウム粉末/6.5gをジメチルホルムアミドに懸濁し、かきまぜながら130℃で6時間反応させる。溶液を留去後残渣に氷水を加えベンゼンで抽出する。抽出液を

特開 第51-80882(3)

ては、上記加水分解処理に際して脱炭酸反応が同時に進行し、改めて脱炭酸処理をする必要がない場合もあるが、加熱などの常套手段によりカルボキシ基/個の脱離が容易に行なわれる。

なお、原料化合物としてエーオキシドを用いるがエーオキシドを目的化合物としない場合は各工程の前後で適宜還元し対応するピリジン誘導体に変換することを考慮すればよく、また逆にエーオキシドを所望する場合は適宜酸化反応に付せばよい。またベンゼン環上あるいはピリジン環上の置換基が縮合反応、加水分解および脱炭酸処理により影響を受ける場合は処理前における保護基の導入あるいは処理後の再修飾など通常の化学反応で用いられる方法により所望する目的物を得ることができる。

かくして得られたピリジン誘導体またはそのエーオキシドがカルボキシ基を有する場合は、さらに分離、精製または製剤化などの種々の目的に応じて、これを適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土金属塩(

10%水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄後乾燥し溶液を留去する。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し30%ベンゼン/ヘキサン、60%ベンゼン/ヘキサン、67%ベンゼン/ヘキサンおよび20%エーテル/ベンゼンよりジエチル〔2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-ピリジル)マロネート〕1.85gを得る(収率63%)。mp_{lit} 145-165℃。

本品を20%水酸化カリウム水溶液90mlとエタノール90mlの混液に溶解し室温で30分間放置する。エーテルを留去後残渣に少量の水を加えエーテルで洗浄する。活性炭で処理後極酸でpHに調整し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後残渣を留去し2-メチル-2-(6-(4-イソブチルフェノキシ)-3-ピリジル)マロン酸/4.4gを得る。本品を80℃で水浴上で30分間加熱後炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解しエーテルで洗浄する。極酸でpHに調整後エーテルで抽出し抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去

すると油状物/0.8gが得られる。シクロヘキサン/ヘキサンより結晶化し、さらにエーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 77~78°Cの結晶として γ -(6-(4-イソブチルフェニルオキシ)-3-オピリジル)プロピオン酸0.5gが得られる。

実施例3

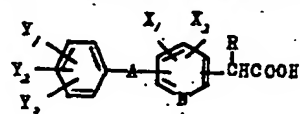
ジエチル(2-メチル-2-(6-クロロ-3-ピリジル)マロネート)7/8、フェノール20.2g、炭酸カリウム粉末4.5gおよび酸化銅(II)0.7/8をピリジン40ccに懸濁し、かきまぜながら160°Cで16時間反応させる。冷却後ろ過し、残渣をベンゼンで洗浄し、残渣およびベンゼン洗液を合し、溶媒を留去する。残渣にベンゼンを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液、水、10%希塩酸および水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去する。残渣をシリカゲルクロマトに付しベンゼンで溶出、溶媒を留去するとジエチル(2-メチル-2-(6-フェノキシ-3-ピリジル)マロネート)0.5gを油状物として得る。本品を以下実施例/と同様に処理すると γ -(6-フェノ

図 51-8086(24)

キシ-3-ピリジル)プロピオン酸の油状物0.7gを得る。ヘキサン/エーテルより結晶化および再結晶をするとmp 72~74°Cを示す。

実施例3-79

実施例/または2と同様にして下記の化合物を得る。なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 は例えは H とベンゼン環の4位をクロロ基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 はピリジン環上の置換基を表わす。 $-A-$ 欄においては例えは2-0はピリジン環の2位がエーテル結合をしていることを表わす。融点の欄においては例えは $\text{Ca} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ はカルシウム塩の水和物を表わす。



(以下余白)

実施例 No.	Y_1	Y_2	Y_3	A	X_1	X_2	融点 (°C)	融点 (°C)
1	H	H	H	2,0	H	H	70-72	
2	H	H	H	2,0	H	H	73-74	
3	H	H	H	2,0	H	H	75-76	
4	H	H	H	2,0	H	H	77-78	
5	H	H	H	2,0	H	H	79-80	
6	H	H	H	2,0	H	H	81-82	
7	H	H	H	2,0	H	H	83-84	
8	H	H	H	2,0	H	H	85-86	
9	H	H	H	2,0	H	H	87-88	
10	H	H	H	2,0	H	H	89-90	
11	H	H	H	2,0	H	H	91-92	
12	H	H	H	2,0	H	H	93-94	
13	H	H	H	2,0	H	H	95-96	
14	H	H	H	2,0	H	H	97-98	
15	H	H	H	2,0	H	H	99-100	
16	H	H	H	2,0	H	H	101-102	
17	H	H	H	2,0	H	H	103-104	
18	H	H	H	2,0	H	H	105-106	
19	H	H	H	2,0	H	H	107-108	
20	H	H	H	2,0	H	H	109-110	
21	H	H	H	2,0	H	H	111-112	
22	H	H	H	2,0	H	H	113-114	
23	H	H	H	2,0	H	H	115-116	
24	H	H	H	2,0	H	H	117-118	
25	H	H	H	2,0	H	H	119-120	
26	H	H	H	2,0	H	H	121-122	
27	H	H	H	2,0	H	H	123-124	
28	H	H	H	2,0	H	H	125-126	
29	H	H	H	2,0	H	H	127-128	
30	H	H	H	2,0	H	H	129-130	
31	H	H	H	2,0	H	H	131-132	
32	H	H	H	2,0	H	H	133-134	
33	H	H	H	2,0	H	H	135-136	
34	H	H	H	2,0	H	H	137-138	
35	H	H	H	2,0	H	H	139-140	
36	H	H	H	2,0	H	H	141-142	
37	H	H	H	2,0	H	H	143-144	
38	H	H	H	2,0	H	H	145-146	
39	H	H	H	2,0	H	H	147-148	
40	H	H	H	2,0	H	H	149-150	
41	H	H	H	2,0	H	H	151-152	
42	H	H	H	2,0	H	H	153-154	
43	H	H	H	2,0	H	H	155-156	
44	H	H	H	2,0	H	H	157-158	
45	H	H	H	2,0	H	H	159-160	
46	H	H	H	2,0	H	H	161-162	
47	H	H	H	2,0	H	H	163-164	
48	H	H	H	2,0	H	H	165-166	
49	H	H	H	2,0	H	H	167-168	
50	H	H	H	2,0	H	H	169-170	
51	H	H	H	2,0	H	H	171-172	
52	H	H	H	2,0	H	H	173-174	
53	H	H	H	2,0	H	H	175-176	
54	H	H	H	2,0	H	H	177-178	
55	H	H	H	2,0	H	H	179-180	
56	H	H	H	2,0	H	H	181-182	
57	H	H	H	2,0	H	H	183-184	
58	H	H	H	2,0	H	H	185-186	
59	H	H	H	2,0	H	H	187-188	
60	H	H	H	2,0	H	H	189-190	
61	H	H	H	2,0	H	H	191-192	
62	H	H	H	2,0	H	H	193-194	
63	H	H	H	2,0	H	H	195-196	
64	H	H	H	2,0	H	H	197-198	
65	H	H	H	2,0	H	H	199-200	
66	H	H	H	2,0	H	H	201-202	
67	H	H	H	2,0	H	H	203-204	
68	H	H	H	2,0	H	H	205-206	
69	H	H	H	2,0	H	H	207-208	
70	H	H	H	2,0	H	H	209-210	
71	H	H	H	2,0	H	H	211-212	
72	H	H	H	2,0	H	H	213-214	

77	0	CI	H	H	2.0	H	H	0	H	113-114
78	0	CI	H	H	2.0	H	H	2	Ho	110-111
79	0	CI	H	H	2.0	H	H	0	Ho	117-120
80	0	CI	H	H	2.0	H	H	0	Ho	119-120
81	0	CI	H	H	2.8	H	H	0	Ho	92-93
82	2	Ho	H	H	6.0	H	H	0	Ho	81-82-83
83	2	Ho	H	H	6.0	H	H	2	Ho	82-83
84	0	Ho	H	H	6.0	H	H	2	Ho	81-82
85	0	Ho	H	H	6.0	H	H	2	Ho	98-99
86	2	Ho	H	H	6.0	H	H	2	Ho	623-783
87	0	Ho	H	H	6.0	H	H	2	Ho	623-783
88	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
89	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
90	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
91	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
92	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
93	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
94	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
95	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
96	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
97	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
98	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
99	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
100	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
101	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
102	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
103	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
104	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
105	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
106	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
107	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
108	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
109	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
110	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
111	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
112	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
113	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
114	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
115	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
116	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
117	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
118	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
119	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
120	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
121	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
122	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
123	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
124	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
125	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
126	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
127	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
128	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
129	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
130	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
131	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
132	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
133	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
134	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
135	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
136	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
137	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
138	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
139	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
140	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
141	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
142	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
143	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
144	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
145	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
146	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
147	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
148	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
149	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
150	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
151	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
152	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
153	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
154	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
155	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
156	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
157	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
158	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
159	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
160	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
161	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
162	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
163	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
164	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
165	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
166	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
167	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
168	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
169	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
170	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
171	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
172	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
173	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
174	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
175	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
176	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
177	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
178	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
179	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
180	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
181	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
182	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
183	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
184	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
185	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
186	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
187	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
188	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
189	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
190	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
191	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
192	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
193	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
194	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
195	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
196	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
197	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
198	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
199	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121
200	0	CI	H	H	6.0	H	H	2	Ho	120-121

特開 昭51-80862(5)

4 前記以外の発明者

キシノゲン ヒガノゲン
大阪府岸和田市東ヶ丘町808の53
ヒロ セ カフ
広 瀬 勝 己

73	2,4-ペンゾ	H	6-0	H	H	3	Me	1205~1215
74	2-Me	3-Me	5-Me	3-0	H	4	Me	1235~1260
75	3-Me	4-Me	5-Me	2-0	H	4	Me	1265~1270
76	2-Me	3-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	1285~129
77	2-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	1335~134
78	2-Me	4-Me	6-Me	6-0	H	3	Me	1335~136
79	3-Me	4-Me	5-Me	6-0	H	3	Me	1335~136

上記表中で用いられる番号は下記の意味を表わす。

Me:メチル基 Met:メトキシ基 Et:エチル基
Ar:アセチル基 An:アニリン基 d:分解点
Ca:カルシウム塩 Al:アルミニウム複合体

5
HN-2
HN-3
HN-4
HN-5
HN-6
HN-7
HN-8
HN-9
HN-10
HN-11
HN-12
HN-13
HN-14
HN-15
HN-16
HN-17
HN-18
HN-19
HN-20
HN-21
HN-22
HN-23
HN-24
HN-25
HN-26
HN-27
HN-28
HN-29
HN-30
HN-31
HN-32
HN-33
HN-34
HN-35
HN-36
HN-37
HN-38
HN-39
HN-40
HN-41
HN-42
HN-43
HN-44
HN-45
HN-46
HN-47
HN-48
HN-49
HN-50
HN-51
HN-52
HN-53
HN-54
HN-55
HN-56
HN-57
HN-58
HN-59
HN-60
HN-61
HN-62
HN-63
HN-64
HN-65
HN-66
HN-67
HN-68
HN-69
HN-70
HN-71
HN-72
HN-73
HN-74
HN-75
HN-76
HN-77
HN-78
HN-79
HN-80
HN-81
HN-82
HN-83
HN-84
HN-85
HN-86
HN-87
HN-88
HN-89
HN-90
HN-91
HN-92
HN-93
HN-94
HN-95
HN-96
HN-97
HN-98
HN-99
HN-100

手続補正書

（意見書に代えて）

昭和50年3月15日

特許庁長官 殿

1 事件の表示 昭和50年特許願第 1570 号

2 発明の名称

ピリジン誘導体の製造法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代理人

住所 大阪市福島区豊洲5丁目1番4号 住所表示変更届出済

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光 雄

5 拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日(発注日)

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

(1) 明細書ノ1頁5行目と6行目の間に次の文を挿入する。

「該化合物のカルシウム塩ノ水和物は $\eta/46 \sim 1/48$ でを示す。」

(2) 明細書ノ2頁4行目の「実施例3-79」を「実施例3-85」に訂正する。

(3) 明細書ノ3頁の表に実施例79に続いて、第4頁に示す「実施例80~85」を挿入する。

(4) 明細書ノ3頁下から5行目と4行目の間に、「Pr:プロピル基 Be:ブチル基」を挿入する。

(5) 明細書ノ3頁下から3行目と2行目の間に、下記の文を挿入する。

「実施例86-87

実施例ノまたは2と同様に反応処理し下記の化合物を得る。

2-(2-フェノキシ-4-ピリジル)プロピオン酸N-オキリド $\eta/100 \sim 10/100$ (分解)。



2-(6-(4-クロロフェノキシ)-3-ピ
リジン)プロピオン酸N-オキシド 甲/8.6~
/87℃。

(以下余白)

80	4-1-P _r	H H	6-0	H H	3	M ₀	87~91
81	4-P _r	H H	6-0	H H	3	M ₀	82-83, C ₆ H ₅ O / 46~150
82	4-1-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	112~113
83	4-2-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	67~71
84	4-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₆ H ₅ O / 40~142
85	2-1-B _a	H H	6-0	H H	3	M ₀	C ₆ H ₅ O / 4~119 (d)

上